Med DISS

Aus dem Hygienischen Institut
der Westf. Wilhelms-Universität zu Münster i. W.
Direktor: Professor Dr. K. W. Jötten.

Versuche zur Prüfung gonokokkenabtötender Mittel in eiweißhaltiger Umgebung.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)

vorgelegt und verfaßt von

Albert Lehmkuhl
praktischer Zahnarzt
aus Holthausen.

1-9-3-4

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei Robert Kleinert, Quakenbrück.

Dekan: Herr Professor Dr. Klinge.
Referent: Professor Dr. K. W. Jötten.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Die hauptsächlich zur Lokalbehandlung der Gonorrhöe benutzten Mittel sind Antigonorrhoica (Desinficentia) und Adstringentia, und zwar zwei Arten von Adstringentien: Die Silberadstringentia, die einerseits adstringierend und andererseits durch ihre Silberkomponente desinfizierend wirken, und die reinen Adstringentien, bei denen es besonders auf die adstringierende Wirkung ankommt. Die von Neisser aufgestellten Forderungen an ein brauchbares antigonorrhoisches Mittel sind: Baktericidie, Tiefenwirkung und Gewebsindifferenz. Im Rahmen der vorliegenden bakteriologischen Arbeit kann nur die Baktericidie berücksichtigt werden. Die Antigonorrhoica sollen als Protoplasmagifte Keimfreiheit hervorrufen. Ihre Desinfektionskraft hängt vom Gehalt an Schwermetallsalzen, an denen freie Metallionen haften, und vom Dissoziationsgrund ab. Nach Neergaard ist der antiseptische Effekt der Eiweißsilberverbindungen durch die aktiven oder inaktiven zur Wirkung gelangenden Ionen bedingt. Aber auch die Dielelektrizitätskonstante des Lösungsmittels ist von großer Wichtigkeit, auf die Joachimoglu und Hellenbrand hinwiesen. Metzger stellte einen Parallelismus zwischen der Desinfektionswirkung des Silbernitrates und der Dielelektrizitätskonstanten fest.

Nach Perutz kann die Desinfektionswirkung auf Mikroorganismen sein: 1. ein rein chemischer Vorgang, indem das Schwermetall mit dem Eiweiß eine feste Verbindung eingeht, 2. ein physikalischer Vorgang nach den Gesetzen der Verteilung und 3. ein physikalisch-chemischer Vorgang: durch Oberflächenwirkung erfolgt eine adsorptive Anreicherung des Desinficiens am Bakterium. Wenn eine Desinfektion nicht restlos gelingt, d. h. wenn statt Abtötung nur eine Entwicklungshemmung erfolgt, so ist nach Perutz die Reaktion zwischen Mikroorganismus und Desinficiens bei der Entwickelungshemmung reversibel, bei der Abtötung irreversibel. Die Abtötung erfolgt dann, wenn die Einwirkung des Desinficiens lange genug dauert, um anderweitige Lebensprozesse zu vernichten. Daraus ergibt sich, daß die Wirkung der Silberantigonorrhoica eine Funktion ihrer Ionisierbar-

keit ist und nicht nur vom Gehalt an Silber abhängt. Die Wirkung ist also besser und intensiver, je mehr Silber sich in ionogener Form abspalten kann.

Oelze hat nach den Angaben Perutz' fast alle Metalle auf ihre bactericide Wirkung untersucht, die er bei Cadmium, Zink, Quecksilber, Thallium, Vanadium, Kobalt, Molybdän, Wolfram, Silber, Kupfer und Gold fand, wovon nur Silber, Quecksilber, Cadmium und Zink von stärkerer Desinfektionskraft waren. Den übrigen Metallen fehlt die Fähigkeit, Gonokokken abzutöten.

Die bekanntesten Silberantigonorrhoica und Adstringentien werden im folgenden kurz angeführt. Von den Silberverbindungen wird das 1897 in die Therapie eingeführte Protargol wohl am häufigsten angewandt. Es ist ein Protein-Silberpräparat mit 8,3 % Silber in organischer Bidnung, das nach Neergaard 28 % ionisiertes Silber abgibt. Die zahlreichen unter dem Namen Argentum proteinicum hergestellten Ersatzpräparate unterscheiden sich erheblich vom Protargol.

Das Antigonorrhoicum Hegonon, das sich leicht in Wasser löst, entsteht durch Einwirkung ammoniakalischer Silberlösung auf Albumose. Es enthält etwa 7 % organisch gebundenes Silber.

Choleval ist ein kolloidales Silberpräparat mit gallensaurem Natrium als Schutzgehalt. Es hat einen Silbergehalt von 10 % und dissoziiert nach Neergaard 1 % Silberion.

Im Albargin ist Silber nicht in salzartiger, sondern in organischer Bindung enthalten.

Ichthargan ist die Doppelverbindung von Ichthyol und Argentum nitricum und enthält 30 % Silber.

Azykal ist das Doppelsalz Silbercyanid-Cyankalium, das 24 % Silber enthält. Es wurde von Bruck in die Therapie eingeführt, der gute Erfahrungen damit gemacht hat, wie Perutz zu berichten weiß.

Durch Kuppelung von Silbereiweiß-Verbindung an Tanninester wird in neuester Zeit Targesin hergestellt, das nach Perutz von Pinczower als stark baktericides, reizloses und die Behandlung wesentlich abkürzendes Antigonorrhoicum bezeichnet wird.

Transargan, ein Thioschwefelabkömmling mit 32 % Silbergehalt, schreiben viele Autoren die gleiche Wirkung zu wie dem Targesin und Albargin.

Mit Necaron, ein Cyansilbercholat, das leicht in Wasser löslich, reizlos und stark bactericid ist, wurden in der Gonorrhöetherapie gute Erfahrungen gemacht.

Das von Klausener und Wiechowski angegebene Reargon ist eine Glykosid-Silber-Eiweißkombination. Seine stark bactericide Eigenschaft ist durch die in wässerigen Lösungen dissoziierenden Silberionen bedingt. Das Präparat enthält rund 6 % Silber, Neo-Reargon dagegen 14 % Silber und soll nach Gronner Reargon an Wirksamkeit übertreffen. Neo-Reargon wirkt schmerzstillend, beseitigt sehr rasch den Ausfluß und wird zur Abortivbehandlung oft herangezogen.

Argesulf ist eine Verbindung des Silbers mit Sulfosalicylsäure.

Das in der Therapie viel gebrauchte Silbernitrat wirkt 25 mal stärker als Protargol und enthält 95 % ionisiertes Silber.

Das für chronische Fälle benutzte Argonin wird wie folgt dargestellt: Caseinnatrium wird mit salpetersaurem Silber versetzt, worauf die Lösung mit Alkohol ausgefällt wird.

Die im Ausland benutzten Silbereiweißpräparate sind: Argirin, Colargin, Neosilvol, Silber-Acetat und Silberpermanganat.

In der Therapie werden Adstringentien verordnet, um bei der von der Gonorrhöe befreiten Schleimhaut eine restitutio ad integrum herbeizuführen. Zu dieser Gruppe gehören: Zink (Zincum sulfuricum, Zincum sulfocarbolicum, Zincum sozojodolicum), Resorcin, Kupfersulfat, Bleiacetat und als wichtigstes Kaliumpermanganat, das zu Spülungen besonders empfohlen wird. In der Bakteriologie sind die Adstringentien als Gonokokken abtötende Mittel bekannt.

Neben diesen beiden Gruppen der Desinficentia und Adstringentia ist die Farbstofftherapie von nicht zu unterschätzender Bedeutung. Von den Farbstoffabkömmlingen der Acridiniumreihe sind Trypaflavin und Rivanol am bekanntesten geworden. Kartamischew und Levith konnten bei der Rivanoltherapie ein Schwinden der Gonokokken nach 10—12 Tagen feststellen. Das deutsche Trypaflavin ist auch unter dem Namen: Flavin, Acriflavin und Gonoflavin bekannt und mit dem französischen Gonacin und dem japanischen Isravin identisch. Walther glaubt auf Grund seiner Untersuchungen Trypaflavin den Silbersalzen vorziehen zu müssen, das noch in Lösungen 1 : 30 000 auf Gonokokken wirksam ist.

Zur Farbstofftherapie gehört auch Pellidol (Azofarbstoff), das von Holzbach in seiner Wirksamkeit auf Gonokokken erstmalig geprüft worden ist. Versuche mit anderen Farbstoffen haben noch nicht das gewünschte Ergebnis gezeigt.

Am Schluß der Aufzählung der bekanntesten Tripperheilmittel sei noch erwähnt, daß Scholz bei lokaler Verabreichung eines

Neosilbersalvarsans ein rasches Schwinden der Gonokokken beobachten konnte.

Bei der Lokalbehandlung der Schleimhautgonorrhöe werden bei der Spültherapie meist verdünnte, bei der Injektionstherapie konzentriertere Lösungen des Antigonorrhoicums verordnet.

Von den angeführten antigonorrhoischen Präparaten, die nur für die Lokalbehandlung Verwendung finden, kommt den Silberpräparaten und Trypaflavin die stärkste Wirkung zu.

Von den vielen Mitteln, die bei der Behandlung der Gonorrhoe in die Hand des Praktikers gegeben sind, sollen bei den weiter unten beschriebenen Versuchen nur Protargol, Panarkan B und Flavadin benutzt werden. Das schon erwähnte von Bayer in den Handel gebrachte Protargol, das 35 % kolloidales Silber, 65 % molekular gelöstes Silber enthält, wird dadurch hergestellt, daß man eine Peptonlösung mit feuchtem Silberoxyd schüttelt und dann die Silberpeptonlösung mit Protalbumose dirigiert. Nach Jadassohn fanden Bertholoty und Herraiz, daß Kulturgonokokken vom Protargol 13 % fixieren. Vielfach wird die Therapie bei Gonorrhöea acuta et chronica anterior et posterior etwa mit Ichthargan eingeleitet. Nach Rückgang der im Anfang besonders stark auftretenden Entzündungserscheinungen wird dann meistens Protargol verordnet. Sind die Beschwerden weniger groß, wird die Therapie sofort mit Protargol eingeleitet. Im Laufe von 4 Wochen wird die Konzentration von ¼ % auf 2½ %, die Anzahl der täglichen Injektionen auf 5 und ihre Dauer auf 10 Minuten erhöht. Die Behandlung wird gewöhnlich mit Silbernitrat beendet. In der Gonorrhöeprophylaxe ist Protargol ein häufig gebrauchtes Mittel. Bei der Behandlung der weiblichen Gonorrhöe spielt Protargol nicht die dominierende Rolle.

Das Panarkan B enthält außer der silberhaltigen Komponente nach Mitteilung der Erzeugerfirma noch 2 neuartige, farblose und metallfreie auf Gonokokken wirkende Desinfizientien. Panarkan B ist ein farbloses, beständiges, in Wasser klar gelöstes Antigonorrhoicum. Bei der Lokalbehandlung der männlichen Gonorrhöe soll eine Konzentration von 0,007 % bei täglich 4 mal vorgenommenen Injektionen von 5—10 Minuten Dauer noch vollständig ausreichen. Zwei tägliche Injektionen von 5 ccm uretral und eine cervical sollen bei einer Konzentration von 0,014 % eine wirksame Therapie bei der Gonorrhöe der Frau sein.

Flavadin ist ein Abkömmling der Trypaflavinreihe und soll ebenfalls nach Mitteilungen der Herstellerin zur Behandlung der

Cervikal-, Urethral- und der Rektalgonorrhöe verwandt werden. Mit einer von der Firma Neumann & Co., Köln, hergestellten Spezial-Uterusspritze werden 1—3 ccm der Lösung 3—4 cm tief in die Urethra injiziert. Cervikal-Gonorrhöe wird mit Injektionen von ½ ccm steigend bis 3 ccm behandelt. Zweckmäßig wird die Injektionsmenge bei weitem Muttermund steigend bis zu 4 ccm verordnet. Bei Rektal-Gonorrhöe werden 2—4 ccm der ¼%igen Lösung injiziert. Ebenso soll sich Flavadin bei der Prophylaxe bewähren.

Proben und nähere Angaben über Panarkan B und Flavadin, die noch nicht im Handel erschienen sind, wurden von der Herstellerfirma I. G. Farben dem hiesigen Institut zur Verfügung gestellt.

Die Prüfung der Bactericidie der antigonorrhoischen Präparate macht erhebliche Schwierigkeiten, da es bisher noch nicht gelungen ist, Versuchstiere außer Affen zu infizieren. In früher bakteriologischer Zeit beschränkte man sich auf die Prüfung des Verhaltens der Gonokokken im Sekret. Trotz der unzulänglichen Resultate konnte doch die Ueberlegenheit der Silberpräparate anderen Mitteln gegenüber bewiesen werden. Steinschneider und Schäfer beobachteten das Wachstum bzw. das Absterben der Gonokokken dadurch, daß als Antigonorrhoica empfohlene Präparate auf Gonokokkenaufschwemmungen in verdünntem, menschlichem Serum wirkten.

Daraus entwickelte sich der heute gebräuchliche Ueberspatelungsversuch. Die zu untersuchenden Mittel werden in bestimmter Konzentration auf eine Gonokokkenkultur gebracht und mit einem Spatel ausgestrichen. Nach bestimmter Einwirkungsdauer werden von der überspatelten Kultur 3 Oesen auf einen frischen Nährboden gebracht, der im Thermostaten bei 37° 24 Stunden verbleibt. Kulturlosigkeit, schwaches oder starkes Wachstum zeigen dann den Grad der Baktericidie des zu untersuchenden Mittels.

Die übliche Prüfungsmethode ist das Suspensionsverfahren, das auf Bakterienaufschwemmungen Desinficentia einwirken läßt. Von der so behandelten Aufschwemmung werden nach bestimmten Zeiten ebenfalls 3 Oesen auf eine Nährbodenplatte ausgestrichen. Die Weiterbehandlung zur Kenntlichmachung des Ergebnisses geschieht wie im Ueberspatelungsversuch.

Jötten und Pasch erprobten eine andere Versuchsanordnung, um die Baktericidie von antigonorrhoischen Mitteln festzustellen. Ein wichtiges Ergebnis der Untersuchung war, daß

Gonokokken sich in vivo anders verhalten als in vitro. Die beiden Autoren konnten feststellen, daß mit virulenten Gonokokken intraperitoneal injizierte weiße Mäuse nach 24 Stunden unter typischen Vergiftungserscheinungen eingingen. Die Todesursache war die durch den Gonokokkenzerfall entstehende Giftwirkung und nicht die Infektion mit Gonokokken. Zuerst wurde von den zu untersuchenden Desinficientien durch intraperitoneale Einspritzung bei weißen Mäusen die Dosis maxima tolerata festgestellt. Dann ließ man die betreffenden Desinficientien auf Gonokokkenkulturen 1½ bis 7 Stunden im Brutschrank einwirken. Nach den verschiedenen Einwirkungszeiten wurde je eine Oese auf Kaninchenblutagarplatten ausgestrichen, die dann einer 24stündigen Bebrütungszeit ausgesetzt wurden. Albargin, Hegonon und Argonin wirkten schon in einer Dosis von 0,000 001 g, die sich bei Choleval auf 0,000 1 g stellte. Von den Farbstoffen hatten Trypaflavin und Argoflavin die größte Baktericidie, die auch bei Quecksilberpräparaten befriedigend war.

Zu ganz anderen Ergebnissen kamen die beiden Autoren bei Mäuseversuchen. „Selbst mit der Einspritzung der sonst so glänzend wirkenden Silberpräparate waren die Tiere nicht gegen die Giftwirkung zu schützen. Die vorherige Mischung von Gonokokken mit Silberpräparaten und ein dreistündiger Brutschrankaufenthalt bei 37° vor der Injektion führte keine Entgiftung der Gonokokken herbei; infolgedessen gingen alle Tiere ebenso wie die Kontrollen unter typischen Vergiftungserscheinungen ein. Es schien im Gegenteil, als ob die Einwirkung des Silbers sowohl in vivo wie in vitro zu einer erheblich intensiveren Aufschließung der Gonokokken führte, wodurch die Endotoxine eher frei wurden als bei den unbehandelten, weshalb die Versuchstiere der intensiveren Giftwirkung meist eher erlagen als die Kontrollmäuse." Jötten und Pasch nahmen an, daß den Silberverbindungen eine entgiftende Wirkung fehle, da die weißen Mäuse nach intraperitonealer Injektion von Trypaflavin und Sublimat am Leben blieben, während die Versuchstiere bei Silberverbindungen eingingen.

Die Wirkung chemischer Mittel auf Gonokokken im Tierversuch erprobten ebenfalls Cohn und Abraham. Von einer Gonokokkenaufschwemmung (mit 3 ccm physiologischer Kochsalzlösung wurde eine dichtbewachsene Gonokokkenkultur abgeschwemmt) wurden 0,3 ccm und gleichzeitig 0,5 ccm des Heilmittels in verschiedenen Konzentrationen Versuchstieren intraperitoneal injiziert. Nach 3 Stunden wurden die Versuchstiere

getötet. Vom Peritoneum wurde mit Glasspateln auf Kochblutagarplatten überimpft. Die abtötenden Konzentrationen waren: bei Silbersalzen 1 : 200, bei Chinaalkaloiden und ihren Derivaten 1 : 500, bei Vuzin und Vuzinotoxin 1 : 2000, bei Azykal 1 : 20000, bei Trypaflavin 1 : 40000 und bei Rivanol 1 : 6- bis 10000.

Es war bekannt, daß gonokokkenabtötende Mittel in eiweißhaltiger Umgebung an baktericider Wirkung einbüßten. Deshalb mußten neue Methoden gesucht werden, zumal Schleimhäute in der Praxis wohl immer einen Belag von Gewebsflüssigkeiten wie Schleim, Sperma oder Vaginalsekret tragen, die in der Hauptsache aus eiweißhaltigen Substanzen bestehen. Wenn man diesem Umstand Rechnung tragen wollte, mußten also die handelsüblichen Präparate durch Eiweiß verdünnt werden. Um im Modellversuch die Verhältnisse ähnlich darzustellen, wie sie sich im lebenden Organismus bieten, konnte nur ein nativer, aus dem Tierkörper stammender Stoff zur Verdünnung der Suspension benutzt werden. Jusatz machte Versuche mit Serum, Ascites und Bouillon, die zu keinem befriedigenden Ergebnis führten. Schließlich fand der Autor, daß sich hierzu besonders Hühnereiweiß eignet, das das Wachstum der Gonokokken weder hemmt noch fördert, was in Vorversuchen bestätigt wurde. Diese von Jusatz angegebene Versuchsanordnung liegt den Versuchen dieser Arbeit zugrunde.

Nach Jusatz wurden die Hühnereier mit einer Seifenlösung sorgfältig gewaschen, dreimal mit Alkohol übergossen und ebenso oft vorsichtig abgeflammt, um durch zu lange und intensive Hitzwirkung ein Ausfällen des Eiweißes zu vermeiden. Die Eier wurden dann mit einem sterilen Messer aufgeschlagen. Die Keimfreiheit des Hühnereiweißes wurde durch Ausstreichen auf eine Blutagarplatte und durch 24stündige Bebrütung geprüft. Alle zu den Versuchen gebrauchten Eier waren steril, dabei war weder bei der Sterilität noch im Verhalten den Gonokokken gegenüber ein Unterschied zwischen Frisch- und Kühlhauseiern zu bemerken.

So kompliziert schon die Methoden zur Prüfung von antigonorrhoischen Mitteln sind, so schwer sind die Züchtungsversuche der Gonokokken. Bevor auf die einzelnen Züchtungsarten eingegangen wird, sollen, um das Verständnis zu erleichtern, kurze Ausführungen über Gonorrhöe und Gonokokken gemacht werden. Durch die von Koch und Weigert eingeführte Bakterienfärbung gelang 1879 Neisser die Entdeckung des Gonococcus.

Der Gonococcus gehört zu den gramfreien Diplokokken. Die beiden Exemplare eines Paares sind länglich; sie entsprechen mehr einem Kugelabschnitt oder einer stark gewölbten Scheibe als einer Halbkugel. Die unmittelbar vor der Spaltung stehenden Gonokokken ähneln Stäbchen, da nur eine ganz leichte Aufhellung die Stelle der Teilung anzeigt. Die Kokken schnüren sich in der Mitte ein, teilen sich, sodaß zunächst eine Achterform entsteht. Die neugebildeten Kokken strecken sich in der Achse, die auf der ursprünglichen Achse vor der Teilung senkrecht steht. Die Kokken teilen sich immer in derselben Ebene, wodurch die flächenhafte Ausbreitung zustande kommt. Die Teilung vollzieht sich in wenigen Sekunden, während der Ruhezustand zwischen zwei Teilungen 20 Minuten dauert. Die beiden Partner eines Gonokokkenpaares sind nicht immer von derselben Größe und nicht immer in ihrer Längsachse parallel gerichtet. Es ist die Frage mehrfach diskutiert worden, ob Gonokokken eine Kapsel bilden. Koch und Cohn glauben, daß es sich um ein Präparationsprodukt handelt. Dem Gonococcus fehlt die Eigenbewegung, er hat nur wie die anderen Kokken eine Molekularbewegung. Die Größe der Gonokokken schwankt in der Länge zwischen 0,8 und 1,6 μ, in der Breite zwischen 0,6 und 0,8 μ. Der Spalt beträgt $^1/_5$ der Breite. Bei der Untersuchung von gonorrhoischem Eiter werden die Gonokokken intraleukozytär und auf den Epithelien gefunden.

Die Gonorrhöe, die immer an die Anwesenheit von Gonokokken gebunden ist, ist eine spezifische kontagiöse Krankheit, die in der bei weitem überwiegenden Zahl der Fälle durch den Geschlechtsverkehr erworben wird. Die gonorrhoischen Erkrankungen sind flächenhaft. Seltener dringen sie in tiefere Schichten der Schleimhäute ein. Durch Eindringung und Verschleppung in die Lymph- und Blutbahn kann es zu entzündlichen Erkrankungen der verschiedensten Organe kommen, wie auch durch die Giftstoffe des Gonococcus und durch sekundäre Einwirkungen Krankheitssymptome ohne unmittelbaren Zusammenhang mit dem zuerst erkrankten Organ und die verschiedenen Neben- und Folgewirkungen bedingt werden.

Noch 1889 bezeichnete Neisser als das wichtigste Unterscheidungsmerkmal der Gonokokken von anderen Diplokokken das Ausbleiben des Wachstums auf gewöhnlichen Nährböden. Später gelang es Wertheim, Nährbäden herzustellen, die für alle anderen richtunggebend wurden. Der Autor mischte menschliches Blutserum mit Agar (2 % Agar, 1 % Pepton, 0,5 % NaCl

in Bouillon). Auf den so erhaltenen Nährboden strich er gonorrhoisches Sekret aus. Für Weiterimpfungen benutzte Wertheim Mischungen von 2—3 Teilen Fleischwasser-Pepton-Agar auf ein Teil Serum. Die sich später zeigenden Unbeständigkeiten sind wohl auf die Differenzen in der Herstellung des Agars zurückzuführen.

Nach Perutz empfahl Kiefer statt des menschlichen Blutserums Ascites. Dadurch ist es viel leichter geworden, dauernd Gonokokkennährböden vorrätig zu halten und im Großen mit Kulturen zu arbeiten. 7—10 % Eiweiß enthaltender Ascites soll nach Heller am geeignetsten sein.

Koch und Cohn empfahlen Ascitesagar, der wie folgt zubereitet wird: auf 3 Teile Agar (dem zur Haltbarmachung 2 % Chloroform zugesetzt sind) mit Chapoteaut-Pepton kommt ein Teil Ascites. Das Gemisch wird eine Stunde auf 60° erhitzt und dann gegossen.

Von anderen Autoren empfahlen statt Ascites: Petterson: Gehirnmasse eines menschlichen Fötus mit Ascites geschüttelt. Chiaudano: Hydroceleflüssigkeit, Rother: Plazentarabkochung, Pieper und Retzlaff: Plazentarwasser und Hammelblut, Felke: Blut und Ascites, Torrey und Buckell: Ascites, Glyzerin und Urin.

Dei Autoren versuchten nicht nur die Wertheimsche Methode zu modifizieren, sondern auch das menschliche Serum durch andere Substanzen zu ersetzen.

Versuche mit Seren von Rindern, Hunden, Meerschweinchen, Eseln und Pferden führten zu keinem befriedigenden Ergebnis. Koaguliertes Kaninchenserum hat sich nach de Christmas als brauchbar erwiesen. Der von Wassermannsche Schweineserum-Nutrose-Nährboden, der recht gute Resultate zeigte, wird wie folgt hergestellt: auf 15 ccm möglichst hämoglobinfreies Schweineserum kommen 30—35 ccm Wasser, 2—3 ccm Glyzerin und 0,8—0,9 g Nutrose (zur Verhinderung der Koagulation). Das Gemisch wird über der freien Flamme in einem Erlemeyerkolben unter stetem Umschütteln zum Kochen gebracht. Das Nutrose-Schweineserum wird bei 50° zu gleichen Teilen mit 2%igem Peptonagar vermischt.

Dann wurden andere Eiweißkörper als Ersatz für menschliches Serum versucht, und zwar von Schröter und Winkler Kiebitzeier und von Steinschneider Eidotter. Nach Koch und Cohn werden relativ gute Resultate mit dem Lippschützschen Eiereiweißnährboden erzielt. Zu einer 2%igen

Lösung von Albumin. subt. pulv. Merck (aus Eiern hergestellt) in Leitungswasser kommen 20 ccm $^1/_{10}$ Normallauge pro 100 ccm der Lösung. Nach einer halben Stunde wird das Gemisch filtriert und durch Erhitzen sterilisiert.

Bei anderen Versuchen wurde den Eiernährböden Pferde- und Ochsenbouillon zugefügt.

Kusoniki benutzte einen Nährboden aus einem Teil sterilisierter Milch und zwei Teilen Peptonagar. Piorkowski, Sabouraud-Noiré stellen Milchnährböden in sehr kompliziertem Verfahren her.

Andere Agarzusätze sind: Aufgüsse von Hammelleber und Milz, Pferde- und Rinderbouillon, Kalbshirn, Meerschweinchensamenblasen mit Traubenzucker.

Auch Blutnährböden sind im allgemeinen kein Ersatz für Ascites. Tierisches Blut wurde mit wechselndem Erfolg versucht. Jötten empfahl 7—8 % Menschen- oder Kaninchenblut mit 2 % Traubenzucker, Göhring 5 % Nabelschnurblut.

Joachimowitz stellte verschiedene Tierblutnährböden her und kam dabei zu folgender Reihenfolge: Pferd, Kaninchen, Meerschweinchen, Taube, Hammel.

Die besten Erfolge hat der Leviathalsche Kochblutagar. Die Vorschrift lautet nach Perutz: 2%iger Nähragar wird bei einer Temperatur von 60° langsam unter dauerndem Schütteln mit 5 % Blut vermischt. Dabei ist es gleichgültig, ob das Blut von Menschen oder irgend einer Tierart, frisch oder defibriniert ist. Das Gemisch wird im Dampftopf unter maximaler Leistung pro Liter 5 Minuten gekocht, durch eine dicke Lage Stoffwatte filtriert und im Heißluftschrank bei 250° bis zur leichten Bräunung sterilisiert.

Gute Züchtungsversuche hat auch der Milchsäurenährboden nach Lorentz; 1 Pfund Pferdehackfleisch und 1 Liter aq. dest.; 24 Stunden Eisschrank; Filtration und Zusatz von 5 g NaCl und 10 g Pepton; eine Stunde kochen. Auf 1 Liter Filtrat 10 g Nutrose und 30 g Stangenagar; 2 Stunden kochen. Von dem Gemisch 3 Teile auf 1 Teil Ascites. Auf 100 g 2 ccm 1%ige Milchsäure.

Auch dieses Verfahren wurde mehrfach modifiziert. Milchsäure wurde durch Zitronensäure ersetzt.

Die im allgemeinen zur Gonokokkenzucht benutzten, weiter oben näher beschriebenen Blutnährböden haben sich wegen der hämolytischen Wirkung der Staphylokokken als unzweckmäßig erwiesen, da sich bei längeren Laboratoriumsversuchen selbst bei

peinlichst korrekter Arbeit gelegentliche Verunreinigungen nicht vermeiden lassen. Bessere Ergebnisse, auch hinsichlich des Wachstums, zeigten Agarnährböden bei Zusatz von 40 % Ascites. In Vorversuchen ist ein einfaches Verfahren erprobt worden, sodaß Agar mit Ascites ohne weitere Zusätze einen allen Ansprüchen genügenden Nährboden abgeben. Ascites wird zur Konservierung mit Chloroform versetzt. Frischer, noch nicht konservierter Ascites zeigt nun ein erheblich besseres Wachstum als der chloroformhaltige. Um das wachstumhemmende Moment auszuschalten, mußte Chloroform abgedampft werden, was mit gewissen Schwierigkeiten verbunden war, da der Siedepunkt des Chloroforms (61 °) höher ist als die Ausfällung des Eiweißes. Versuche haben ergeben, Ascites im Wasserbad in einer halben Stunde auf 61 ° zu erhitzen und diesen Temperaturzustand 40—45 Minuten zu halten. Mehr oder weniger intensiver Geruch nach Chloroform zeigte das gewünschte Ergebnis, ohne daß auf der anderen Seite eine flockige Eiweißausfällung im Ascites zu bemerken war. Der so vorbehandelte Ascites wurde dem flüssigen Agar, der eine Temperatur von 40 ° hatte, zugesetzt. Der Nährboden wurde dann in Petrischalen gegossen. Zur Sterilitätsprobe wurden die Platten einer 24stündigen Bebrütung ausgesetzt. Die auf diese Nährböden überimpften Gonokokken zeigten nach 24 Stunden schöne, stecknadelknopfgroße Kulturen.

Flüssige Nährböden entsprechen in ihrer Zusammensetzung den festen, bestehen also als Bouillon von Serum bzw. Ascites, Milz, Schweineserum-Nutrose und Kochblut.

Um die Züchtung von Gonokokken zu erleichtern, empfiehlt nach den Angaben Perutz' Sosa, da es trotz intensiver Versuche noch nicht gelungen ist, Gonokokken elektiv zu züchten, das Material erst viermal 24 Stunden in Bouillon aufzuschwemmen, um dadurch die phagozytären und antiseptischen Eigenschaften des Eiters aufzuheben.

Dauerkulturen von Gonokokken werden durch Stichverimpfungen hochgefüllter Ascitesagarröhrchen gewonnen. Reines oder mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntes Kaninchenserum wird eine halbe Stunde lang im Wasserbad auf 60 ° erhitzt. Das Serum wird mit flüssigem Paraffin überschichtet, durch das geimpft wie auch entnommen wird.

Die Unzahl der verschiedenen Nährböden zeigt, daß ein völlig befriedigender Gonokokkennährboden noch nicht gefunden ist. Der Feuchtigkeitsgehalt wird von allen Autoren als wichtig bezeichnet, während über die Zusammensetzung der Nährböden

und ihre saure oder alkalische Reaktion eine Einigung noch nicht erzielt werden konnte. Daher sind die Ansichten über die verschiedenen Nährböden noch sehr geteilt. In Deutschland wird wohl am meisten der Ascites- und Leventhal-Agar benutzt.

Auf guten Nährböden entwickeln sich im allgemeinen die Gonokokken bei einer Temperatur von 36—37 ° in 24 Stunden. Weniger gute Nährböden erfordern eine 48stündige Bebrütung. Das Wachstum wird meist nach 3—14 Tagen eingestellt. Die Lebensdauer der Kulturen hängt ab vom Nährboden, von der Verhütung der Austrocknung, von der Temperatur und davon, ob der Stamm schon künstlich gezüchtet ist. Die längste Lebensdauer wurde mit 120 Tagen festgestellt. Die Zahl der Generationen bei guten Nährböden kann 200 betragen.

Um die Virulenz älterer Gonokokkenstämme zu erhöhen, ist die Tierpassage empfohlen worden. Weiße Mäuse werden mit Gonokokkenaufschwemmungen in physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal injiziert. Nach 24—48 Stunden geht das Versuchstier zugrunde, worauf dann aus dem Peritoneum die Gonokokken neu herausgezüchtet werden.

Das makroskopische Aussehen der Gonokokkenkulturen hängt vom Nährboden ab. Meist erscheinen die Kulturen stecknadelkopfgroß, rundlich, ganz leicht erhaben, klebrig und schleimig zusammenhaltend. Sie sind durchscheinend bis blaugrau. Konfluenz der einzelnen Kulturen bis zu grauweißer wirklicher Rasenbildung kommt nur bei üppigstem Wachstum vor.

Bei Lupenvergrößerung kann der Erfahrene Gonokokkenkulturen ziemlich sicher erkennen. Der meist gleichmäßig kreisförmige Rand ist durchsichtig und feinkörnig, das Zentrum grobkörniger und dunkler. In der Mitte bilden sich schollige Massen von hellgelblicher bis bräunlichgelblicher Farbe bzw. knopfartige Erhebungen. Nahe beieinander liegende Kulturen platten sich gegenseitig ab, ohne sich miteinander zu verschmelzen.

Gegossene Kulturen sind mehr gleichmäßig körnig und gelbbräunlich. An der Oberfläche flüssiger Nährböden zeigen sich die Gonokokken als feine Schüppchen oder als durchsichtige Punkte. Nach 5—6 Tagen erscheint ein Bodensatz in Form von kleinen Flocken und Krümeln, der bei vorsichtigem Schütteln spiralig in die Höhe steigt und sich unter Trübung der Bouillon teilweise auflöst. Eine spontane Trübung wird nur selten beobachtet. Wenn die Kulturen niedergesunken sind, scheint eine Weiterentwickelung nicht mehr stattzufinden.

Vorstehende Ausführungen mußten gemacht werden, um einen

kurzen Ueberblick zu geben über die verschiedenen antigonorrhoischen Mittel, Gonokokkennährböden, Gonokokkenversuchsanordnungen und über das Verhalten der Gonokokken auf künstlichen Nährböden und im menschlichen Organismus.

Es soll in folgenden Versuchen geprüft werden, eine wie starke Beeinträchtigung der bactericiden Kraft einiger antigonorrhoischer Mittel durch Verdünnung mit Hühnereiweiß eintritt. Die Versuche haben nicht den Zweck, therapeutische Dosierungen anzugeben zu versuchen, da bei der klinischen Anwendung von antigonorrhoischen Präparaten Diffusion, Tiefenwirkung, Reizlosigkeit, Hyperämieerzeugung, epithelialisierende Wirkung und eine angeborene oder erworbene echte Schleimhautallergie berücksichtigt werden müssen.

Um die gonokokkenabtötende Wirkung der bei der Gonorrhöeprophylaxe und -therapie gebrauchten Mittel Protargol, Panarkan B und Flavadin festzustellen, wurden Suspensionsversuche mit Hühnereieiweiß angestellt. Nach Sterilisierung von Porzellanmörsern und -pistillen wurde in die Mörser, die auf eine Temperatur von 37 ° gebracht wurden, das Antigonorrhoicum in bestimmter Konzentration und einer wechselnden Menge des mit der Pipette aufgenommenen Hühnereieiweißes gebracht. Die Mengenverhältnisse wurden so gewählt, daß immer 1 ccm Antigonorrhoicum-Hühnereieiweißgemisch entstand. Auf eine dicht ausgestrichene 24 Stunden alte Gonokokkenkultur wurde 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung appliziert, und durch Ueberstreichen mit einer Glasspatel wurde die notwendige Massenkulturaufschwemmung gewonnen. Daraus wurden je 3 Oesen in den Mörser gebracht. Nach intensiver Verreibung der Gonokokkenaufschwemmung mit dem Antigonorrhoicum und dem Eiweiß als Verdünnungsmittel im Mörser mit dem Pistill wurden je 3 Oesen nach 1, 2½, 5, 10 und 15 Minuten herausgenommen und auf je 2 Ascitesplatten ausgestrichen, die dann 24 Stunden zur Bebrütung in den Thermostaten gelegt wurden. Um bei den Versuchen die Lebensbedingungen der Gonokokken nicht zu verschlechtern, blieben die Mörser mit den Verreibungen der Gonokokkenaufschwemmungen mit den Desinfektionsmitteln im Thermostaten. Bei den Suspensionsversuchen wie auch bei den später beschriebenen Ueberspatelungsversuchen wurden je 3 Gonokokkenstämme benutzt. Die Untersuchungsergebnisse der endgültigen Konzentrationen der Präparate, die durch verschiedene Verdünnungsgrade mit destilliertem Wasser und Hühnereieiweiß erreicht wurden, sind in der Tabelle 1 übersichtlich verordnet.

Tabelle 1.

Suspensionsversuch mit Hühnereieiweiß.

Erklärung: + = gutes Wachstum, (+) = schwaches Wachstum, — = kein Wachstum.

(Nach 24stündiger Bebrütung auf Ascitesplatten.)

Bezeichnung:	Verdünnungsgrad mit Hühnereieiweiß	Endgültige Konzentration	Minuten: 1	2½	5	10	15
Protargol 10 %	1:1	5 %	—		—	—	—
„ 10 %	1:5	2 %	(+)	—	—	—	—
„ 10 %	1:10	1 %	+	+	+	(+)	(+)
„ 5 %	1:1	2,5 %	+	(+)	(+)	—	—
„ 2 %	1:1	1 %	+	+	(+)	(+)	(+)
„ 2 %	1:4	0,4 %	+	+	+	+	(+)
Panarkan B 0,25 %	1:1	0,13 %	(+)	—	—	—	—
„ 0,25 %	1:2	0,08 %	+	(+)	—	—	—
„ 0,25 %	1:5	0,04 %	+	+	(+)	(+)	—
„ 0,13 %	1:2	0,04 %	+	+	+	+	(+)
Flavadin 2 %	1:1	1 %	+	(+)	(+)	—	—
„ 2 %	1:2	0,66 %	+	+	(+)	(+)	—
„ 2 %	1:5	0,33 %	+	+	(+)	(+)	—
„ 1 %	1:2	0,33 %	+	+	+	(+)	—

Aus der Tabelle ist klar ersichtlich, daß die mit Hühnereieiweiß verdünnten Präparate mehr an Baktericidie abnehmen als die entsprechenden wässerigen Lösungen, so z. B. wirkt eine 1%ige Protargollösung, die durch Verdünnung einer 10%igen Protargollösung mit Hühnereieiweiß hergestellt ist, weniger keimabtötend als die gleiche Konzentration, die aber durch Verdünnung einer 2%igen Protargollösung entstanden ist. Nach den vorliegenden Ergebnissen ist als bestes gonokokkenabtötendes Mittel Panarkan B anzusprechen, das bei dieser neuartigen Ver-

suchsanordnung in stärkeren Konzentrationen Verwendung finden mußte, als es die Erzeugerfirma angab. Bei Protargol weichen die hier gefundenen Ergebnisse von denen Jusatz' ab. Das mag einerseits an der verschiedenartigen Virulenz der Gonokokkenstämme liegen, andererseits an der subjektiven Beurteilung, was noch als starkes und was als schwaches Wachstum anzusprechen ist, da zwischen stark und ganz schwach eine Unzahl von Graduierungen liegen. Daraus erklärt sich auch, daß die durch 1 : 2 bzw. 1 : 5 mit Hühnereieiweiß verdünnten Lösungen von 2%igem Flavadin mit einer Endkonzentration von 0,66 % bzw. 0,33 % dieselben Ergebnisse in der Tabelle zeigen.

Um im Versuch Verhältnisse herzustellen, die den klinischen möglichst ähneln, wo das Antigonorrhoicum auf die Haut bzw. Schleimhaut aufgebracht wird, wurde der Ueberspatelungsversuch angesetzt. Im Modellversuch soll die Ascitesplatte mit einer Gonokokkenkultur die gonorrhoische Schleimhaut ersetzen. Auf eine Ascitesplatte wurde in der Mitte kreisförmig ein Gonokokkenstamm überimpft. Nach 24stündiger Bebrütung entstand ein gleichförmiger Rasen von 4 cm Durchmesser. Im Porzellanmörser wurde das Desinfektionsmittel in bestimmter Konzentration mit einer wechselnden Menge Hühnereieiweiß als Verdünnungsmittel verrieben. Von dieser Verreibung wurde ½ ccm mit einer Pipette auf die Gonokokkenkultur gebracht und mit einem Spatel gleichmäßig und unter leichtem Druck vorsichtig ausgestrichen. Die Einwirkungszeiten auf die Gonokokken für die verschiedenen Präparate mußten auf 5, 20, 60 Minuten verlängert werden, um bakterienabtötende Resultate zu erzielen. Während dieser Zeiten verblieben die Kulturen bei 37 ° im Brutschrank. Danach wurden je 3 Oesen aus der Kulturfläche genommen und auf je 2 Ascitesplatten ausgestrichen, die dann einer 24stündigen Bebrütung ausgesetzt wurden. Daß bei der angegebenen Versuchsanordnung nur annähernd die Verhältnisse im menschlichen Organismus erzielt werden können, ist selbstverständlich. Die Untersuchungsergebnisse der verschiedenen Konzentrationen mit den verschiedenen Verdünnungsgraden mit Hühnereieiweiß sind aus der Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 2.

Ueberspatelungsversuch mit Hühnereieiweiß.

Erklärung: + = gutes Wachstum. (+) = schwaches Wachstum, — = kein Wachstum.

(Nach 24 Stunden auf Ascitesplatten stattgefundener Bebrütung.)

Bezeichnung:	Verdünnungsgrad mit Hühnereieiweiß	Endgültige Konzentration	Minuten: 5	30	60	4
Protargol 10 %	1:1	5 %	—	—	—	—
„ 5 %	1:1	2,5 %	+	(+)	—	—
„ 10 %	1:10	1 %	+	+	(+)	(+)
„ 2 %	1:1	1 %	+	+	+	+
„ 1 %	1:1	0,5 %	+	+	+	+
Panarkan B 0,25 %	1:1	0,13 %	+	+	(+)	—
„ 0,25 %	1:2	0,08 %	+	+	+	(+)
„ 0,25 %	1:5	0,04 %	+	+	+	(+)
„ 0,13 %	1:2	0,04 %	+	+	+	+

Wie der Suspensionsversuch konnte auch der Ueberspatelungsversuch zeigen, daß antigonorrhoische Präparate in eiweißhaltiger Umgebung schwächer wirken als entsprechende wässerige Lösungen. Auch in dieser Versuchsanordnung hat sich Panarkan B als bestes gonokokkenabtötendes Mittel erwiesen. Die Abweichung bei Protargol von den Jusatzschen Ergebnissen ebenso wie die gleichen Ergebnisse bei verschiedenartiger Endkonzentration haben den gleichen Grund wie im Suspensionsversuch. Flavadin konnte im Ueberspatelungsversuch nicht benutzt werden, da seine stark eiweißausfällende Eigenschaft nach einer Zeit von 30 Minuten die Ueberspatelungen unmöglich machte.

Zusammenfassung.

Von den antigonorrhoischen Mitteln haben die Silberpräparate und Kaliumpermanganat die beste bakterische Wirkung. Zu den Versuchen dieser Arbeit wurden Protargol, Panarkan B und Flavadin benutzt. S. 1 ff.

Die Prüfung der antigonorrhoischen Mittel macht Schwierigkeiten, da es noch nicht gelungen ist, Versuchstiere außer Affen zu infizieren. Um im Modellversuch die Verhältnisse im menschlichen Organismus weitestgehend nachzuahmen, muß den Lösungen im Suspensions- und Ueberspatelungsversuch als Verdünnungsmittel Eiweiß hinzugefügt werden, da es auf allen Schleimhäuten anzutreffen ist. Als Eiweiß wurde Hühnereieiweiß benutzt, das das Wachstum der Gonokokken weder begünstigt noch hemmt. S. 7 ff.

Einige Ausführungen über das Wesen der Gonokokken und die Erscheinungsformen der Gonorrhöe. S. 9 ff.

Es gibt eine Unzahl von Nährböden für Gonokokken. Agar mit einem Zusatz von 40 % Ascites, von dem das Chloroform abgedampft worden ist, hat sich als zweckmäßig erwiesen. S. 10 ff.

Das Verhalten und Aussehen der Gonokokken auf künstlichen Nährböden. S. 14 ff.

Im Suspensionsversuch mit Hühnereieiweiß als Verdünnungsmittel vermögen antigonorrhoische Mittel erst nach längerer Zeit oder bei Anwendung stärkerer Konzentrationen als in wässerigen Lösungen Gonokokken abzutöten. Als bestes Mittel hat sich Panarkan B erwiesen. S. 15 ff.

Im Ueberspatelungsversuch mit antigonorrhoischen Präparaten und Hühnereieiweiß als Lösungsmittel auf 24stündige Gonokokkenkulturen mußten stärkere Lösungen oder längere Einwirkungszeiten angewandt werden, um die Gonokokken abzutöten. Auch in dieser Versuchsreihe war Panarkan B das beste Mittel. S. 17 ff.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich es nicht unterlassen, Herrn Professor Dr. K. W. Jötten für die Ueberlassung des Themas zu danken. Dem reichen Schatz seiner Erfahrungen verdanke ich viele Anregungen und Hinweise. Der Assistent des Institutes, Herr Dr. H. Reploh, stand mir stets mit Rat und Tat bei allen die Arbeit betreffenden Fragen zur Seite, wofür ich ihm nochmals meinen Dank ausspreche.

Literaturverzeichnis.

Cohn u. Abraham: Wirkung chemischer Mittel auf Gonokokken im Tierorganismus. Dermat. Z. 52 (1928) S. 95 ff.

Gronner: Behandlung des Trippers mit Neoreagon. Med. Klin. 27 (1927) S. 1032.

Holzbach: Neue Wege bei der Behandlung der Gonorrhöe. Münch. med. Wschr. 1925. 31. S. 1279 ff.

Jadassohn: Handbuch der Gonorrhöe und Hautkrankheiten von Jadassohn XX 1 S. 3 ff.

Jadassohn: Handbuch der Geschlechtskrankheiten von Finger-Jadassohn-Ehrmann-Gross. Bd. 1 Alfred Hölder 1910. S. 529 ff.

Joachimoglu u. Hellenbrand: Ueber die antiseptische Wirkung des Sublimats in Lösungsmitteln verschiedener Dielelektrizitätskonstanzen. Klin. Wschr. 1923. 51. S. 99.

Joachimovitz: Die Hämolyse- und Oxydasereaktion als Mittel zur Differentialdiagnose von Gonokokken, Micrococcus catarrhalis und Meningokokken. Zbl. Bakter. Orig. 125 (1932) S. 240 ff.

Jötten u. Pasch: Die Wirkung chemischer Mittel an Gonokokken in vivo und in vitro. Z. Hyg. 98 (1922) S. 161 ff.

Jusatz: Zur Prüfung von Gonokokken abtötender Mittel in eiweißhaltiger Umgebung. A. f. Hyg. u. Bakt. 1934, 4, S. 181 ff.

Kartamischew u. Levith: Zur Rivanoltherapie der männlichen Gonorrhöe. Dermat. Wschr. 1925. 80. S. 446 ff,

Klausener u. Wiechowski: Ueber die lokale Behandlung der Harnröhrengonorrhöe mit Silberglykosiden. Dtsch. Med. Wschr. 1925. 22. S. 901 ff.

Koch u. Cohn: Gonokokkeninfektionen. Kolle-Kraus-Uhlenhuth's Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 3. Aufl. (1927) Bd. IV. 2. S. 666 ff.

Lorentz: Ein neuer Gonokokkennährboden. Münch. Med. Wschr. 1922. 49. S. 1695 ff.

Metzger: Beziehung der antiseptischen Wirkung des Silbernitrates zur Dielelektrizitätskonstanten. A. f. exper. Path. V. 111. (1926) S. 43 ff.

von Neergaard: Ein Beitrag zur Theorie der Silbersalzwirkung. Dermat. Z. 43. (1925) S. 266 ff.

Perutz: Handbuch der Gonorrhöe und Geschlechtskrankheiten von Jadassohn. XX. 1. S. 232 ff.

Perutz: Die medikamentöse Behandlung der Harnröhrengonorrhöe des Mannes und deren pharmakologischen Grundlagen. Urban und Schwarzenberg 1925. S. 113 ff.

Scholz: Ueber Gonorrhöebehandlung und Gonorrhöeheilung. Dtsch. Med. Wschr. 1929. 31. S. 1287 ff.

Scholz u. Dörfel: Handbuch der Gonorrhöe und Geschlechtskrankheiten. XX. 1. S. 276 ff.

Steinschneider u. Schäfer: Ueber die Widerstandsfähigkeit der Gonokokken gegen Desinficentia. Verh. 4. Kongr. Dtsch. Dermat. Ges. Breslau 1894, S. 656 ff.

Walther: Erfahrungen mit den anderen Farbstoffpräparaten. Z. Urol. 23 (1929) S. 859 ff.

von Wassermann: Ueber Gonokokkenkultur und Gonokokkengift. Berl. Klin. Wschr. 1897, S. 685 ff.

von Wassermann: Weitere Mitteilungen über Gonokokkenkulturen und Gonokokkengift. Z. f. Hyg. 27 (1898) S. 298 ff.

Wertheim: Ueber das Verhalten des Gonococcus auf künstlichen Nährböden. Arch. f. Dermat. 51. H. 1. S. 139.

Wertheim: Reinzüchtung der Gonokokken durch Plattenkulturen. Dtsch. Med. Wschr. 1891. 50. S. 1351 ff.

Wildbolz: Der Gonococcus. von Winkels Handbuch der Geburtshilfe. Wiesbaden 1906. III. 2. S. 568 ff.

Mitteilungen der I.-G. Farben: W II Aufl. I 134, W II Aufl. II 134.

Lebenslauf.

Am 22. April 1903 wurde ich als Sohn des Betriebsführers Albert Lehmkuhl und seiner Ehefrau Hulda, geb. Roy, zu Holthausen (Kreis Dortmund) geboren. Nach der Reifeprüfung war ich auf einer Bank tätig. Ich studierte Jura und dann Zahnmedizin. Im Sommersemester 1934 bestand ich das zahnmedizinische Staatsexamen.